



FACULTÉ
DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES

Le rôle du Demodex dans la rosacée

La rosacée avec papulopustules : une démodécie

Thèse présentée par Fabienne M.N. FORTON

en vue de l'obtention du grade académique de docteur en Sciences
médicales

Année académique 2020-2021

Sous la direction du Professeur Marc Parmentier, promoteur
et du Professeur Viviane De Maertelaer, co-promotrice

Cabinet de dermatologie
Bruxelles

Jury de thèse :

Alain LE MOINE (Université libre de Bruxelles, Président)
Marc PARMENTIER (Université libre de Bruxelles, Secrétaire)
Caroline VERHOEVEN (Université libre de Bruxelles)
Bernard CRIBIER (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France)
Jean-Hilaire SAURAT (Université de Genève, Suisse)
Athanassios KOLIVRAS (Université libre de Bruxelles)
Bertrand RICHERT (Université libre de Bruxelles)

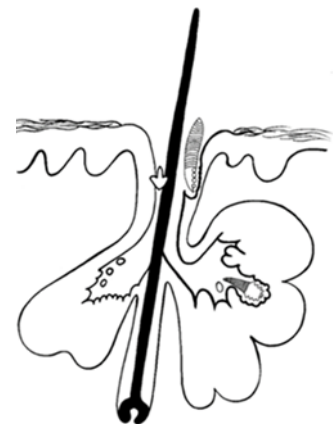


Table des matières

REMERCIEMENTS	9
ABREVIATIONS	11
PREAMBULE	13
1) INTRODUCTION : CONTEXTE GENERAL	17
1.1. Le Demodex.....	17
1.1.1. Définition – classification	17
1.1.2. Historique ^{14,17-19}	17
1.1.3. Epidémiologie.....	19
1.1.4. Anatomie ^{15,25}	20
1.1.4.1. Anatomie externe.....	20
1.1.4.2. Anatomie interne	23
1.1.4.2. A. L'enveloppe	23
1.1.4.2. B. Les systèmes cardiovasculaires et pulmonaires.....	24
1.1.4.2. C. Le système digestif.....	24
1.1.4.2. D. Le système musculaire.....	28
1.1.4.2. E. Le système nerveux.....	28
1.1.4.2. F. Le système génital (Figs. 7 et 11).....	29
1.1.4.3. Interprétations fonctionnelles	29
1.1.5. Demodex folliculorum et Demodex brevis.....	30
1.1.6. Cycle vital	33
1.2. Le Demodex en médecine vétérinaire ⁸⁷	38
1.2.1. Trois Demodex chez le chien.....	38
1.2.2. Transmission & facteurs de risques.....	38
1.2.3. Signes et symptômes ^{92,99}	39
1.2.4. Histologie & physiopathologie ^{97,101,102}	41
1.2.5. Diagnostic	45
1.2.6. Traitement.....	45
1.3. Le Demodex en médecine humaine	47
1.3.1. Les démodécies	48
1.3.1.1. Le pityriasis folliculorum.....	48
1.3.1.2. La démodécie pseudo-rosacée	50
1.3.1.3. La démodécie oculaire	51

1.3.1.4.	Folliculite à Demodex	55
1.3.1.5.	Prurigo démodécique.....	55
1.3.1.6.	Pigmentation post inflammatoire.....	56
1.3.1.7.	Papule ou nodule inflammatoire isolé	56
1.3.1.8.	Eczématides folliculaires.....	57
1.3.2.	Histologie	57
1.3.3.	Diagnostic	58
1.3.4.	Facteurs favorisants	60
1.3.5.	Le Demodex & les cancers cutanés.....	61
1.3.6.	Le Demodex & les bactéries.....	62
1.3.7.	Traitement.....	63
1.3.7.1.	Traitement des démodécies cutanées.....	63
1.3.7.2.	Traitement des démodécies oculaires.....	64
1.4.	La rosacée	67
1.4.1.	Introduction-description générale.....	67
1.4.2.	Epidémiologie.....	67
1.4.3.	Définition : Historique, Nosologie et Diagnostic	68
1.4.3.1.	Premières définitions au XIXème et XXème siècle.....	68
1.4.3.2.	2002 : Consensus de la National Rosacea Society.....	69
1.4.3.3.	2017 : Consensus ROSCO et mise à jour de la National Rosacea Society... ..	72
1.4.3.4.	La rosacée fulminans	75
1.4.4.	Histologie-Immunohistochimie.....	76
1.4.5.	Evaluation - Gradation.....	82
1.4.6.	Diagnostic différentiel ³⁰⁹	83
1.4.7.	Facteurs favorisants	84
1.4.8.	Physiopathologie	85
1.4.8.1.	Physiopathologie des symptômes vasculaires.....	85
1.4.8.1. A.	Stase veineuse passive.....	85
1.4.8.1. B.	Dysfonctionnement neurovasculaire d'origine centrale.....	85
1.4.8.1. C.	Inflammation neurogène locale.....	86
1.4.8.2.	Physiopathologie des symptômes inflammatoires.....	87
1.4.8.2. A.	Cathélicidines LL-37 via la vitamine D	87
1.4.8.2. B.	Cathélicidines LL-37 via le stress du réticulum endoplasmique	90

1.4.8.2. C.	La cathélicidine LL-37 accroît la sensibilité aux UVs	91
1.4.8.2. D.	Les mastocytes, sources de LL-37, relayent l'inflammation.....	91
1.4.8.2. E.	Immunotolérance perdue en cas de rosacée	91
1.4.8.3.	Le microbiote associé à la rosacée	93
1.4.8.4.	Le rôle controversé du Demodex.....	93
1.4.8.4. A.	Les objections déclarées sont multiples.....	94
1.4.8.4. B.	Les postulats de Koch ne sont pas remplis par le Demodex	94
1.4.8.5.	Synthèse de l'hypothèse physiopathologique actuelle dominante	95
1.4.8.6.	Comorbidités surprenantes	96
1.4.8.6. A.	Comorbidités associées à la rosacée	96
1.4.8.6. B.	Paramètres communs entre la rosacée et ses comorbidités	98
1.4.8.6. C.	Interconnexions probables entre la rosacée et ses comorbidités.....	98
1.4.8.6. C.1.	Le stress oxydatif	98
1.4.8.6. C.2.	L'inflammation neurogène & les métabolites intestinaux	99
1.4.8.6. C.3.	Les hormones & la glande sébacée	99
1.4.9.	Traitement.....	99
1.4.9.1.	Traitements classiques.....	99
1.4.9.1. A.	Recommandations générales.....	100
1.4.9.1. B.	Pour lutter contre les phénomènes vasculaires.....	100
1.4.9.1. C.	Pour lutter contre les papules et les pustules.....	101
1.4.9.1. C.1.	Traitements locaux	101
1.4.9.1. C.2.	Traitements par voie orale.....	102
1.4.9.1. C.3.	Cas particuliers.....	103
1.4.9.1. D.	Traitements de la rosacée oculaire	105
1.4.9.2.	Nouveau traitement topique	105
1.4.9.3.	Résumé des recommandations actuelles & cibles thérapeutiques.....	107
1.5.	Problèmes résiduels avant la thèse	109
2)	OBJECTIFS DE LA THÈSE.....	113
3)	ETUDES PRÉLIMINAIRES ET MÉTHODOLOGIQUES, COMMENTAIRES CONNEXES.....	115
3.1.	1986 : Demodex & inflammation périfolliculaire ⁷⁵	115
3.2.	1993 : SSSB & densité normale en Demodex ≤ 5 D/cm ² ⁵¹	129
3.2.1.	Comparaisons avec d'autres méthodes	140
3.2.2.	SSSB et autres dermatoses	141

3.2.3.	Autres techniques et autres dermatoses	142
3.3.	1998 : SSSB & faux négatif ⁴⁹	143
3.4.	1998 : Acaricides topiques ²⁶⁸	149
3.5.	1998 : Folliculite à Demodex ²⁰⁰	157
3.6.	2005 : Grande fréquence des démodécies ¹²⁶	160
3.7.	2005 : Dermatite périorale & Demodex ⁵⁵³	176
3.8.	2006 : SSSB & prévalence ⁵⁰	177
3.9.	2012 : Pityriasis folliculorum, chaînon manquant ²⁰⁵	180
3.10.	2013 : Microscopie confocale & Demodex ⁵⁵⁷ Lettre à l'Editeur	194
3.11.	2015 : Nosologie, démodécies & rosacée ¹¹¹	200
3.12.	2018 : Commentaire de la 1ère étude expérimentale ⁵⁶¹	205
4)	ETUDE GLOBALE RÉTROSPECTIVE	207
4.1.	MATERIEL & METHODES	207
4.1.1.	Etude	207
4.1.2.	Patients	207
4.1.2.1.	Critères d'inclusion	207
4.1.2.2.	Critères d'exclusion	208
4.1.2.2. A.	Dès le départ, ont été exclus :	208
4.1.2.2. B.	Pour les 2 analyses de follow-up (§ 4.2.8.), ^{562,563} ont été exclus en sus :	209
4.1.2.2. C.	En ce qui concerne l'analyse du premier épisode en entier	209
4.1.2.3.	Groupes et sous-groupes	209
4.1.2.3. A.	Cinq groupes diagnostiques principaux	209
4.1.2.3. B.	Six sous-groupes de démodécie	210
4.1.2.3. C.	"Demodex+" et "Demodex-" pour le test diagnostique	211
4.1.2.3. D.	Sous-groupe A pour l'atteinte du cuir chevelu	211
4.1.2.3. E.	Sous-groupe B pour les symptômes	212
4.1.2.3. F.	Sous-groupes thérapeutiques	212
4.1.2.4.	Sélection des groupes selon les études réalisées	213
4.1.3.	Données collectées	214
4.1.4.	Méthodes de prélèvement	215
4.1.5.	Analyses statistiques	217
4.2.	RESULTATS	217
4.2.1.	Effectifs, âge et sexe	217

4.2.2.	Densités dans les groupes et sous-groupes diagnostiques.....	221
4.2.3.	Test diagnostique ²¹²	223
4.2.3.1.	L'article principal	223
4.2.3.2.	Fichiers supplémentaires joints pour l'internet	231
4.2.3.2. A.	Vidéo	231
4.2.3.2. B.	Figure supplémentaire	231
4.2.3.2. C.	Tableaux supplémentaires.....	231
4.2.3.3.	RPP avec densité normale en Demodex : faux négatif ?.....	233
4.2.3.4.	Rosacée, démodécies, dermatite séborrhéique et acné vulgaire	236
4.2.3.5.	Utilisations ultérieures par d'autres auteurs.....	236
4.2.4.	Signes et symptômes ⁵⁶⁴	238
4.2.5.	RPP et démodécie pseudo-rosacée ¹⁶¹	250
4.2.6.	Démodécies subcliniques ⁵⁶⁵	259
4.2.7.1.	L'article principal	259
4.2.7.2.	Le power point d'accompagnement.....	268
4.2.7.3.	Commentaires	270
4.2.7.	Influences potentielles.....	272
4.2.7.1.	L'article soumis	272
4.2.7.2.	Commentaires concernant l'article	290
4.2.7.3.	Age et densité en Demodex	292
4.2.7.4.	Relativisation des résultats.....	292
4.2.8.	Effets du traitement acaricide.....	295
4.2.8.1.	Les deux premières mesures ⁵⁶²	295
4.2.8.2.	L'épisode entier ⁵⁶³	301
5)	DISCUSSION	313
5.1.	Bilan	313
5.1.1.	Etudes préliminaires et méthodologiques, commentaires connexes	313
5.1.2.	Etude globale rétrospective.....	314
5.2.	Implications théoriques.....	315
5.2.1.	Physiopathogénie	315
5.2.1.1.	Arguments soutenant le rôle causal du Demodex dans la RPP	315
5.2.1.1. A.	Le Demodex est un agent pathogène	315
5.2.1.1. A.1.	Le Demodex libère des DAMPs (Damage-associated molecular patterns) qui stimulent l'immunité innée.....	315

5.2.1.1. A.2.	En tant que microorganisme, il est porteur de PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns) stimulant l'immunité innée et d'antigènes stimulant l'immunité acquise.....	315
5.2.1.1. A.3.	Certaines déficiences immunitaires permettent sa prolifération excessive, suggérant que le système immunitaire sain contrôle sa prolifération :	316
5.2.1.1. A.4.	Le Demodex induit une immunotolérance : en inhibant l'immunité adaptative ?	317
5.2.1.1. B.	Le Demodex est le principal facteur causal de la RPP	323
5.2.1.2.	Sens de la relation causale ou Temporalité.....	324
5.2.1.2. A.	Au niveau moléculaire :	325
5.2.1.2. B.	Au niveau histologique :	325
5.2.1.2. C.	Au niveau clinique :	326
5.2.1.2. D.	Au niveau thérapeutique :.....	326
5.2.1.3.	Rôle causal du Demodex dans la rosacée oculaire.....	327
5.2.1.4.	Le Demodex et les principes d'attribution d'une cause à une maladie	328
5.2.1.4. A.	Le Demodex et les critères de Koch.....	328
5.2.1.4. B.	Le Demodex et les critères de Hill pour la causalité	331
5.2.1.4. C.	Le Demodex et le modèle de Rothman.....	333
5.2.1.5.	Hypothèse physiopathogénique : Schéma « uniciste » et recentré	335
5.2.2.	Nosologie.....	338
5.2.2.1.	La RET et le pityriasis folliculorum : différents mais connectés.....	338
5.2.2.2.	Démodécie pseudo-rosacée et RPP : deux facettes de la même maladie	340
5.2.2.3.	La RPP comme un des phénotypes de démodécie	342
5.2.2.4.	Proposition de refonte de la nosologie	342
5.3.	Implications pratiques	345
5.3.1.	Un test diagnostique est disponible.....	345
5.3.2.	Une seule maladie est à prendre en charge	345
5.3.3.	Des symptômes discrets aiguillent le diagnostic.....	346
5.3.4.	Le dépistage et le traitement des démodécies parmi les RETs est encouragé.	346
5.3.5.	Le dépistage des démodécies subcliniques est encouragé	346
5.3.6.	Un traitement efficace, étiologique et peu couteux est proposé.....	347
5.3.7.	Le traitement systématique du cuir chevelu est envisagé.....	347
5.4.	Limites.....	348
5.5.	Perspectives	350

5.5.1.	Nosologie.....	350
5.5.2.	Comorbidités & réflexe cholinergique (anti-)inflammatoire.....	376
5.5.3.	Nouvelles questions.....	378
5.6.	Conclusion.....	381
6)	RESUME.....	383
7)	ANNEXES.....	385
7.1.	Taxonomie complète ²¹	385
7.2.	Distribution topographique des Demodex.....	386
7.3.	Immunologie & neurologie : notions connexes	387
7.3.1.	Tolérance immunologique.....	387
7.3.2.	Epuisement lymphocytaire	389
7.3.3.	Inflammation neurogène	391
7.3.4.	Réflexe neuro-immunitaire anti-inflammatoire	392
7.4.	Importance croissante accordée au Demodex.....	394
7.5.	Paramètres communs entre la rosacée et ses comorbidités.....	397
7.6.	Réactions suite aux publications.....	398
7.6.1.	Etude globale rétrospective.....	398
7.6.1.1.	Signes et symptômes.....	398
7.6.1.2.	RPP et démodécie pseudo-rosacée.....	400
7.6.1.2. A.	L'article a été l'objet du choix de l'éditeur dans son bilan annuel.....	400
7.6.1.2. B.	L'EADV nous a demandé de développer le sujet au 16ème congrès de l'EADV à Madrid en octobre 2019, à deux sessions différentes.....	400
7.6.1.2. C.	L'article a aussi suscité un commentaire, de Tatu, auquel nous avons répondu. Ce commentaire nous a donné l'occasion de préciser à nouveau certaines choses. 400	
7.6.1.3.	Démodécies subcliniques.....	404
7.6.1.3. A.	L'article a été l'objet de l'éditorial du BJD ⁷³	404
7.6.1.3. B.	Il a été l'objet d'un article dans le « dermatology times » :	406
7.6.1.4.	Traitement : les 2 premières mesures.....	408
7.6.2.	Articles le plus souvent cités.....	409
8)	REFERENCES.....	410